



Title	Noonan症候群における骨骼異常の検討
Author(s)	阿部, 博幸; 小祝, 聰一郎; 久保田, 昌宏 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1975, 35(11), p. 980-993
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17542
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Noonan 症候群における骨骼異常の検討

札幌医科大学放射線医学教室（主任：牟田信義教授）

阿 部 博 幸 小 祝 聰一郎

久保田 昌 宏 牟 田 信 義

(昭和50年5月26日受付)

Skeletal Abnormalities Associated with Noonan's Syndrome

Hiroyuki Abe, Sōichirō Koiwai, Masahiro Kubota and Nobuyoshi Muta

Department of Radiology, Sapporo Medical College, Sapporo, Japan

Research Field Code: 505

Key Words: *Skeletal abnormality, Noonan's syndrome, Turner's syndrome*

Separation of Noonan's syndrome from Turner's syndrome is generally credited to Noonan and Ehmke¹²⁾ who in 1963 reported 9 cases of children with valvular pulmonary stenosis, small stature, hyperterolism, mild mental retardation, and in some instances ptosis, undescended testes, and skeletal malformations. The chromosomal studies in this syndrome are normal¹³⁾¹⁵⁾.

Associated skeletal abnormalities have been noted by many authors,³⁾¹³⁾¹⁴⁾ and our study confirms a wide variety of osseus deformities. Two adult female patients presented in this paper showed short stature, osteoporosis, dental malocclusion, hyperterolism, fusion of the vertebrae, scoliosis, thoracic cage deformity, and phalangeal deformities of the hands and feet (Table 4). One of these patients showed the unilateral deformity of the medial tibial condyle, and the other demonstrated the abnormal sella turcica, the borderline metacarpal sign and phalangeal preponderance, which are the common radiographic manifestation in Turner's syndrome. The facial changes characterized by hyperterolism, depressed nasal bridge and malocclusion seemed to be related with growth disturbance of the bones of ethmoidal area and the maxilla. Although most of the skeletal abnormalities presented here are not specific and often not very important, it does appear that they may well, in combination, sometimes constitute a sufficiently characteristic radiological picture to suggest the diagnosis of Noonan's syndrome.

はじめに

Noonan 症候群¹²⁾は，“pseudo-Turner” または “male-Turner” 症候群とも呼ばれ、染色体は正常でありながら、短躯、翼状頸、両眼隔離、先天性心疾患等を有することを特徴としている。本症の骨骼異常は Turner症候群¹⁶⁾にみられるごとく多様であると考えられる。本論文では、系統的な分

析を行ないえた Noonan 症候群の 2 症例を経験したので、若干の文献的考察を加え、報告する。

症 例

症例 1. N.F. 28歳、女 (Fig. 1, 左)

(a) 病歴：出生時より眼瞼下垂を呈し、発育遅延は幼少時より認められた。小学校入学時頃よりチアノーゼ、蹲踞が表れているが 11 歳時にはじ

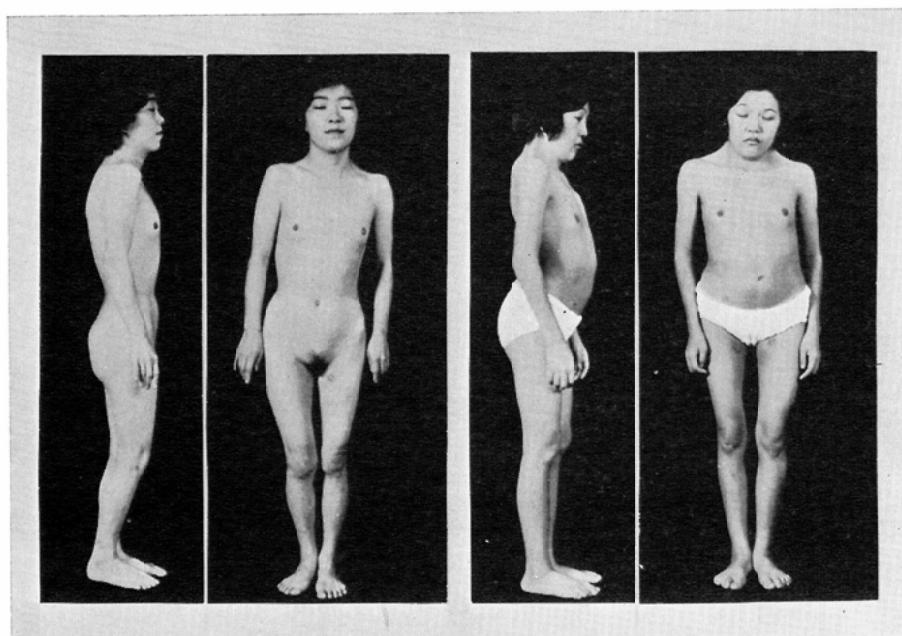


Fig. 1. Photograph showing two cases of Noonan's syndrome. Note the short stature, webbing of the neck, hypertrichism, abnormality of the thoracic cage and scoliosis. Left: Case 1, female, 28 years old. Right: Case 2, female, 25 years old.



←Fig. 2. Karyotype in Case 1 (upper) and Case 2 (lower), showing 46 chromosomes with two X sex chromosomes.

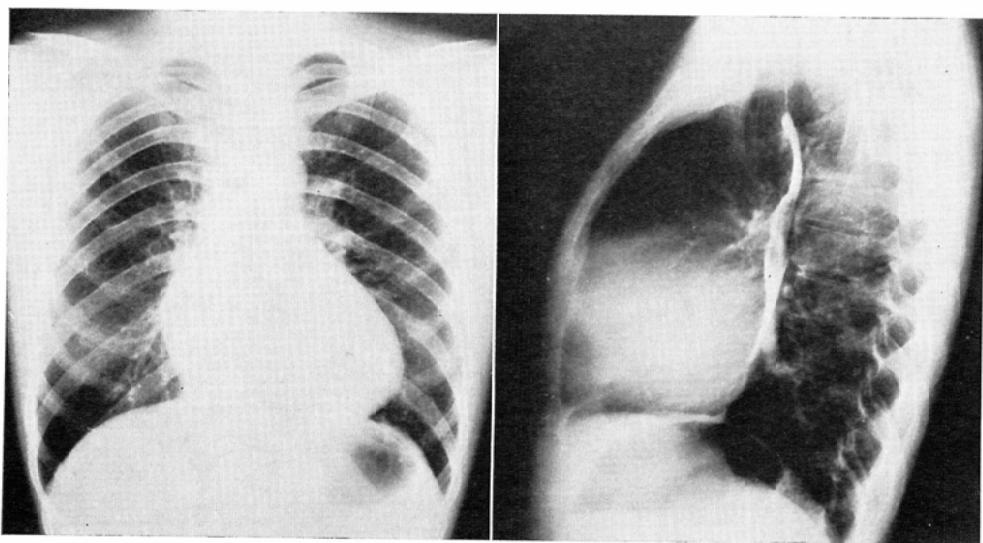


Fig. 3. Case 1. Roentgenogram of the chest. Note the mild cardiomegaly and asymmetric thoracic cage.

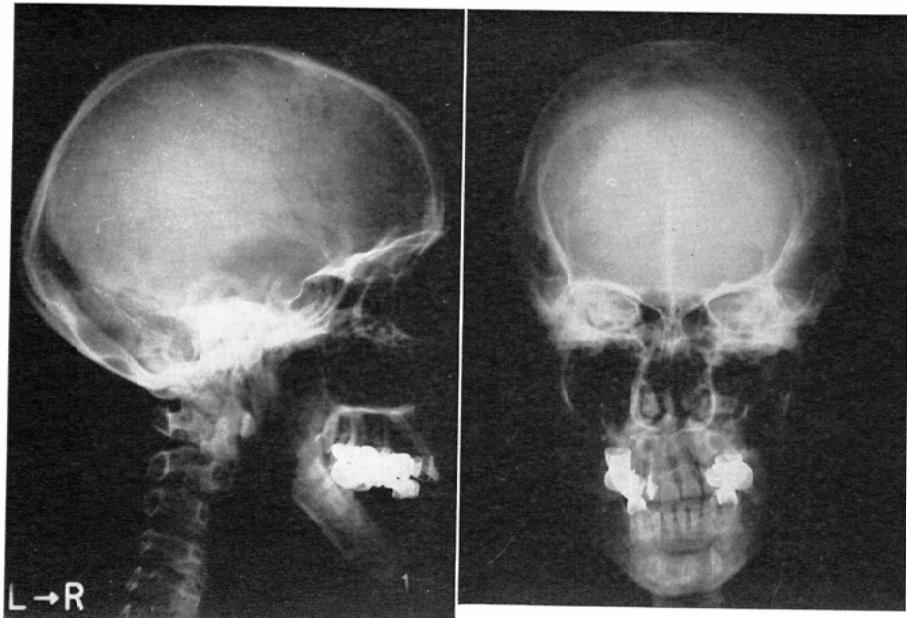


Fig. 4. Case 1. The skull, showing hyperterolism and dental malocclusion. The basal angle and sella turcica are normal.

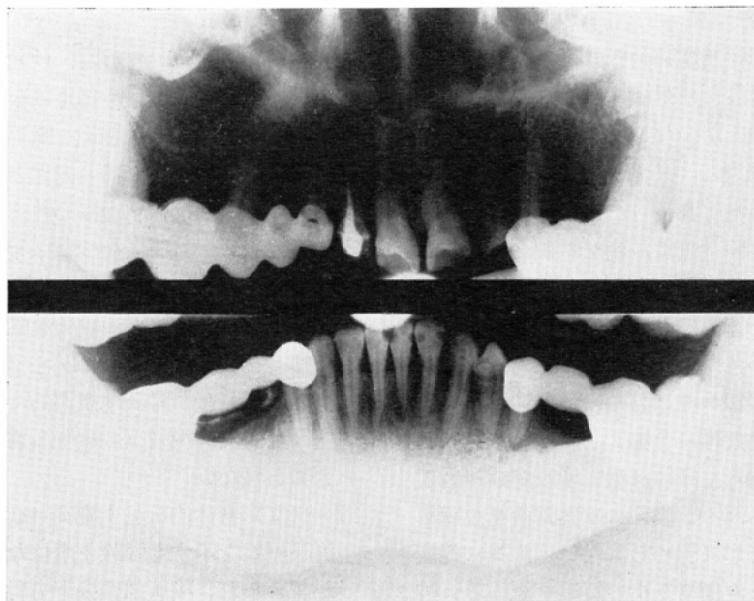


Fig. 5. Case 1. Panoramic dental roentgenogram. Note the congenital absence of the left upper lateral incisor, disappearance of the lamina dura and marked osteoporosis.



←Fig. 6. Case 1. Roentgenogram of the thoracic spine. Moderate degree of scoliosis and fusion of the third and fourth thoracic spine are evident.

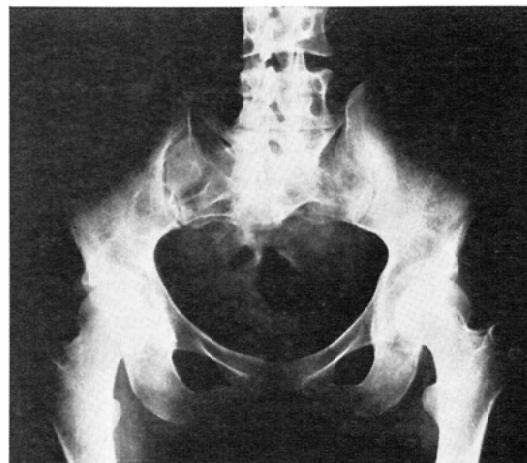


Fig. 7. Case 1. The pelvis. Note the slight rotation of the lumbar spine and the lumbarization of the sacrum.

めて心疾患を指摘され、27歳時に内科入院精査し、心室中隔欠損症及び肺動脈弁狭窄症、Noonan症候群の診断を受けた。月経は14歳より開始したが、18歳より不順となつた。既往歴、家族歴に特記すべきことはない。

(b) 身体的所見：身長145cm、体重37kg。両眼隔離を呈し、眼瞼下垂は左側が右側より著明である。ごく軽度の翼状頸を認める。太鼓桴指、口唇にチアノーゼを認める。胸郭は左右対称ではなく、左側の発育が悪いが、肺の聴診上異常を認めない。血圧114/70mmHg、心拍は毎分60で不整である。第3度収縮期雜音を第2肋間胸骨左縁に聴取し、第4肋間胸骨左縁には第3度収縮期雜音とともにthrillをふれる。腹部には異常所見を認めない。外陰部の奇形は認められない。胸椎に軽度の側弯、外反肘、両側第5指の短縮を認める。神経学的異常は認めない。染色体数は46、XX型で異常はない(Fig. 2, 上)。

(c) エックス線所見：胸部エックス線像では、正面像で心肺係数56%，左第4弓の突出を認め、側面像で右心室肥大を示す。肺野の血管陰影は正常である。胸郭はやや非対称性(Fig. 3)。頭蓋骨では脳底角114°で、トルコ鞍の形態、大きさは正常である。眼窓間距離は広い。前歯部の反対咬合も認められる(Fig. 4)。歯槽硬板の部分的消失がみられる他、左上顎側切歯の先天欠如を認める(Fig. 5)。胸椎では第3, 4椎体の癒合とそれによるともなう8°の側弯(Ferguson法⁵⁾)を呈する(Fig. 6)。腰椎では骨粗鬆が認められるが、著明な変形は認められない。骨盤では、仙椎の腰椎化と腰椎が少しrotateしている以外は異常はない(Fig. 7)。上腕骨滑車関節面は、橈骨側に傾斜⁷⁾を示している。手骨においては、carpal angleは両側共に131°でcarpal sign¹⁰⁾陰性、metacarpal sign¹¹⁾も陰性である。第5指中節骨は左右とも短縮し、四角形を呈し、左中節骨と基節骨との癒合がみられる(Fig. 8)。股関節、膝関節、足関節に異常は認められないが、左胫骨内側顆にKosowicz⁹⁾の記載した骨突起が見られる(Fig. 9)。足骨では、左右第4, 5趾は二つの節骨よりなつて

いる(Fig. 10)。

症例2 C.Y. 25歳、女 (Fig. 1, 右)

(a) 病歴：生下時体重は不詳。幼少時より発育は遅延し、上気道感染を繰返した。運動許容量が少なく、他の同年齢の健児と遊ぶことが出来なかつた。小学校在学中に心雜音を指摘されたが、心不全症状が著明になつた2年前にはじめて内科入院精査の後、心房中隔欠損症、肺動脈弁狭窄症及びNoonan症候群の診断を受けた。また当科における左心系の検索では左心室壁肥大のあることも確認された。月経は規則的である。既往歴には先天性股関節脱臼(6歳時)、家族歴では特記すべきことはない。

(b) 身体的所見：身長140.5cm、体重34kg。両眼隔離を示すも眼瞼下垂はない。著明な翼状頸が認められ、後頭部頭髪下方付着がみられる。チアノーゼ、太鼓桴指はない。胸郭は広く盾状を呈し、胸骨の変形、胸腰椎の側弯にともない左前胸郭の変形が認められる。肺の聴診所見は正常である。血圧112/90mmHg、心拍数毎分66整、心聴診では第2肋間胸骨左縁に第3度の粗な収縮期雜音を認め、この部にthrillをふれる。腹部に異常所見はない。両第3趾の屈曲変形が著明である。染色体には異常を認めない(Fig. 2, 下)。

(c) エックス線所見：胸部エックス線像では、正面像で心肺係数は72%で左第2弓、第4弓の突出を認め、側面像は両室肥大を示唆している。肺血管陰影は著明に増強している。胸骨の上部は軽度に陥凹し、肋骨の走行は左右多少対称的でない(Fig. 11)。骨全般に亘り骨粗鬆がみられるが、頭蓋骨のそれは著明で、トルコ鞍も狭少化している。脳底角は130°である。眼窓間距離も広い。前歯部は切端咬合となつていている(Fig. 12)。またほとんどの歯牙の歯冠部が破壊されており、残存歯冠部のエナメル質エックス線透過性が強く、エナメル質形成不全が考えられる。歯槽硬板の消失傾向、齶歯のためであろうが根尖病巣像も認められる(Fig. 13)。脊椎では第6, 第7頸椎々体は癒合し、頸椎特有の弯曲は失われ、直線的な配列をなす(Fig. 14)。第11胸椎は左側が圧縮変形して

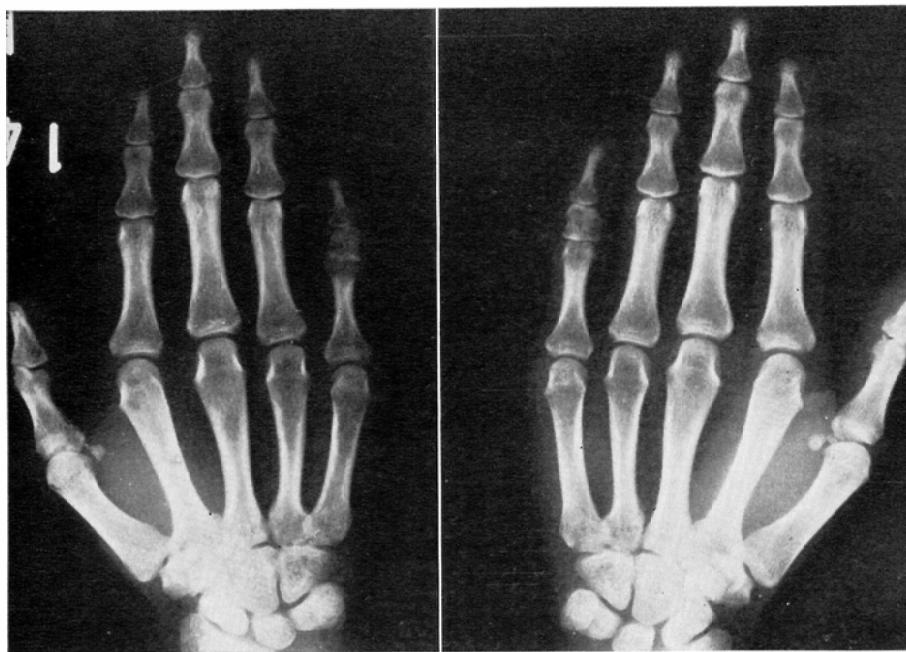


Fig. 8. Case 1. The hands and wrists. There is pronounced shortening of the middle phalanges of the fifth fingers. Carpal sign and metacarpal sign are negative.

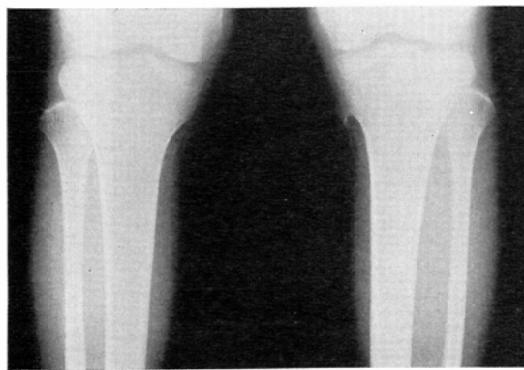


Fig. 9. Case 1. Roentgenogram of the knees, which demonstrates exostosis at the left medial tibial condyle.



Fig. 10. Case 1. Roentgenogram of the feet. Note the two-phalanged fourth and fifth toes.

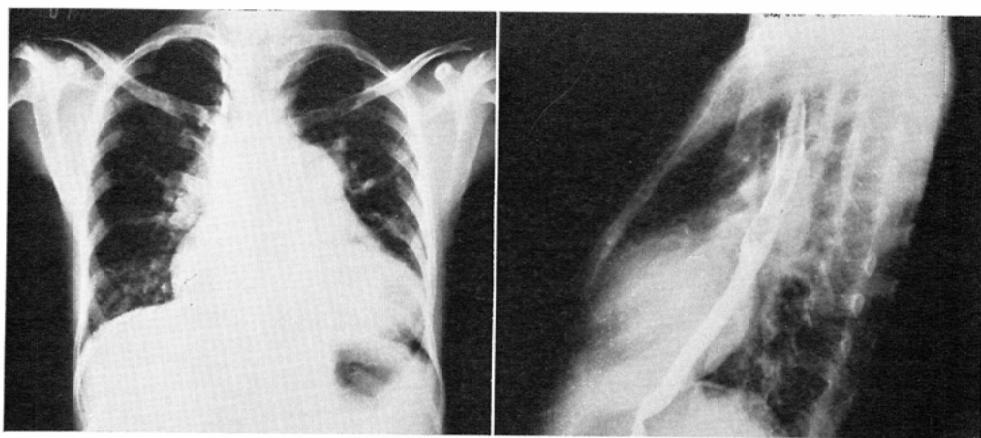


Fig. 11. Case 2. Chest roentgenogram, showing the marked cardiomegaly, thoracic cage deformity including the concave sternum.

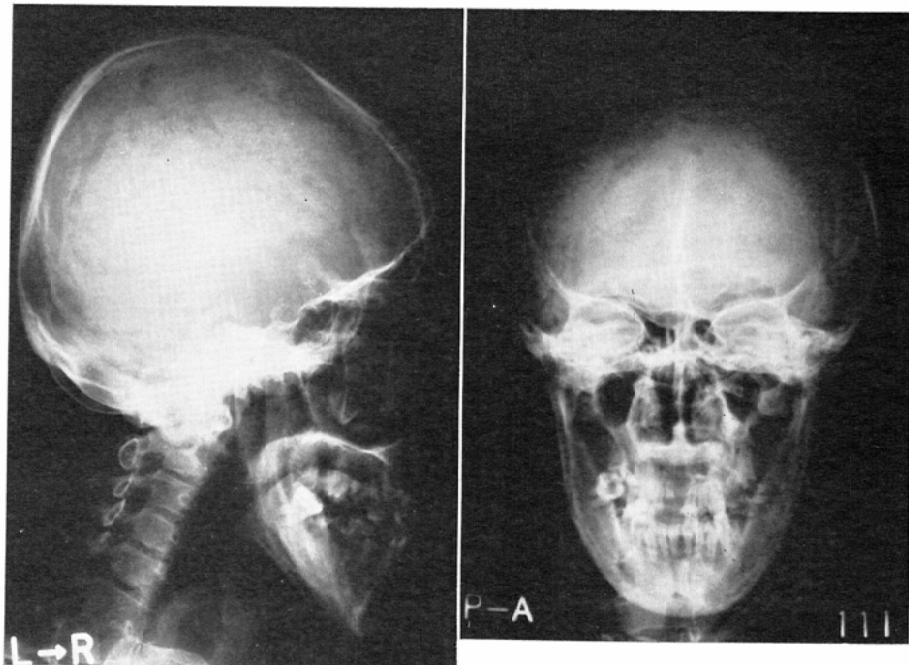


Fig. 12. Case 2. The skull. Note the small sella turcica, marked osteoporosis, hyperostosis and dental malocclusion. The basal angle is within normal limit.

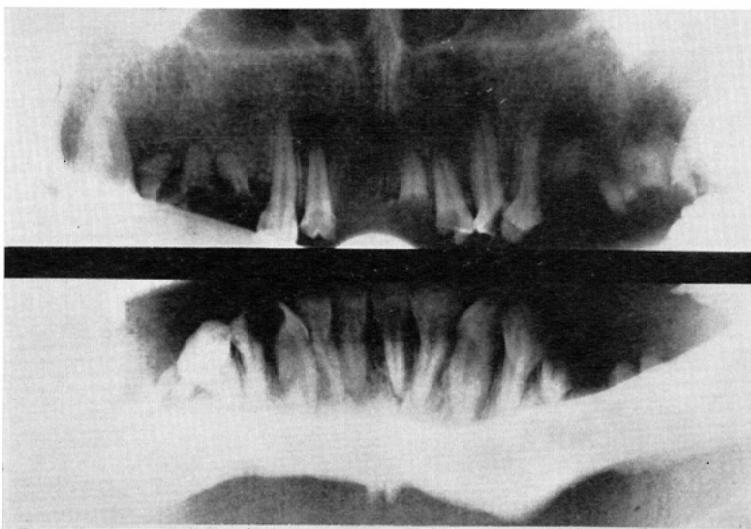


Fig. 13. Case 2. Panoramic dental roentgenogram, demonstrating the destruction of the crown and disappearance of the lamina dura. The apical lesions at the roots of teeth are also noted.



Fig. 14. Case 2. The cervical spine, showing fusion of the sixth and seventh vertebral bodies.



Fig. 15. Case 2. The thoracic spine. Note the marked scoliosis and the deformed eleventh thoracic vertebral body.

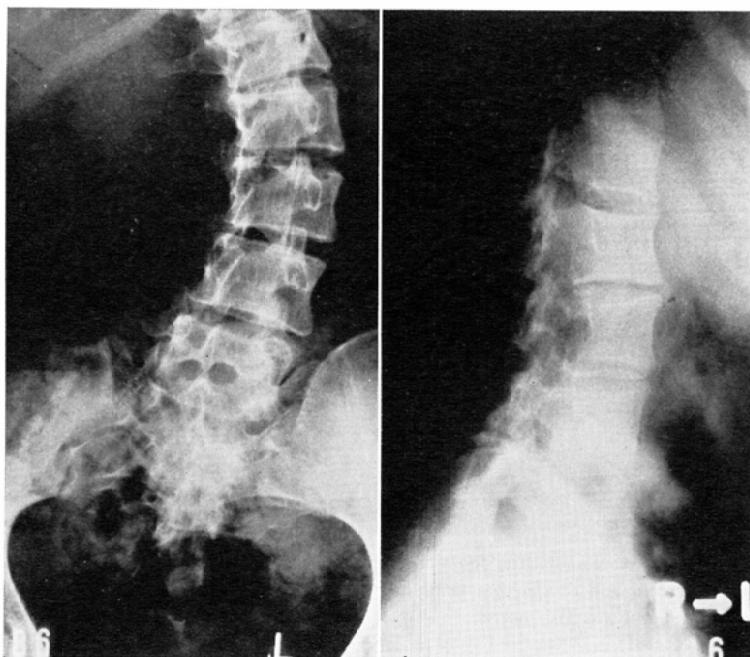


Fig. 16. Case 2. The lumbar spine, showing the marked scoliosis and square lumbar vertebral bodies.

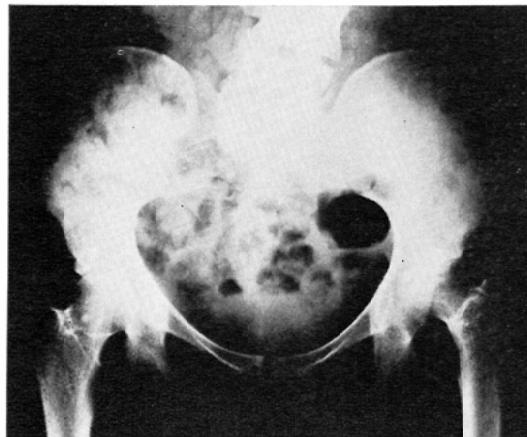


Fig. 17. Case 2. The pelvis. Note the hypoplasia of the roof of the left acetabulum and the deformities of the femoral head and neck of the left side.

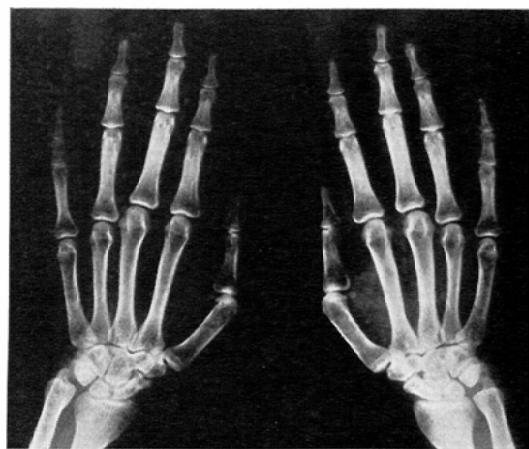


Fig. 18. Case 2. Roentgenogram of the hands and wrists, showing borderline metacarpal sign (left) and phalangeal preponderance. Carpal sign is negative. Note fusion of the carpal bones and shortening of the middle phalanges of the fifth finger of the left hand.

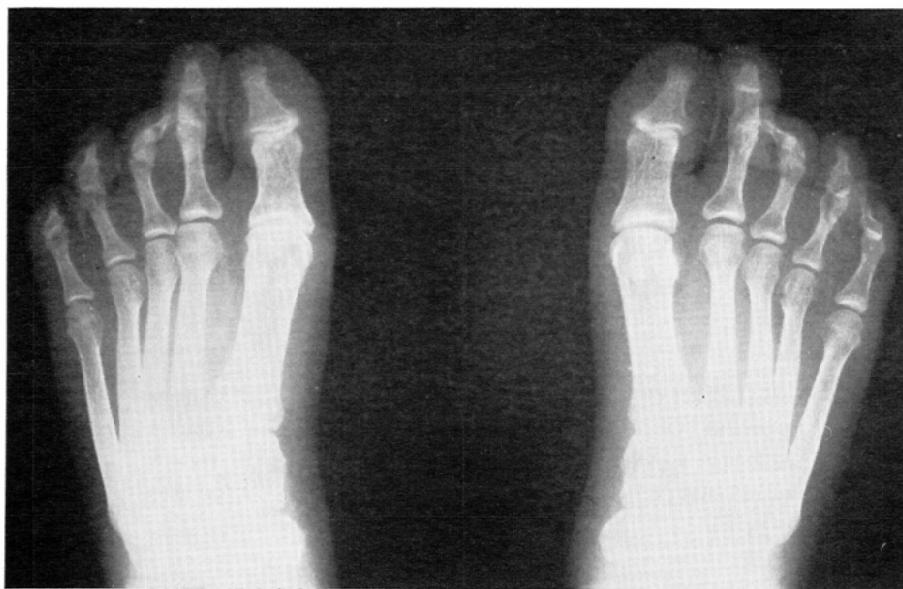


Fig. 19. Case 2. The feet, showing the two-phalanged fourth and fifth toes. The bent third toes at the distal interphalangeal joints are also prominent.

おり、第1、第2腰椎は右側に圧縮されている。また腰椎々体は四角形で、左方にねじれて配列している。側弯の程度は Ferguson 法で primary curve 31°, upper secondary curve 17°, lower secondary curve 18° である (Fig. 15, 16)。骨盤には特に異常を認めないが左寛骨臼の形成不全がみられ、大腿骨々頭及び頸部の形成不全が著明である (Fig. 17)。外反肘 (右側) を示すほかは、上腕骨、前腕骨に異常はみられない。carpal angle は左 139°、右 138° で carpal sign 隆性。meta-

carpal sign は右は陰性、左は borderline 隆性である。また phalangeal preponderance^{7,11)} もみられる。第5指中節骨は左で明らかに短縮しており、左側の小菱形骨と有頭骨の癒合がみられる (Fig. 18)。脛骨内側顆の異常は認められない。足骨は左右ともに第4、第5趾は症例1と同様、二つの節骨のみより構成され、第3趾は末節骨の関節部より内方に屈曲変形している (Fig. 19)。

考 案

Noonan症候群は、1963年のNoonan and Ehmke¹²⁾

Table 1. Features of Turner's Syndrome and Noonan's Syndrome

	Turner's	Noonan's
Chromosomes	abnormal (often XO)	normal
Short Stature	constant	variable
Gonads	female gonadal dysgenesis	varies from agenadism to normal gonad function and fertility of both sexes
Congenital Heart Disease	left heart usually involved (aortic stenosis and coarctation)	more common with right heart usually involved (often pulmonic stenosis and atrial septal defect)
Mental retardation	rare	common
Dental malocclusion	rare	common
Renal anomalies	frequent	less common
Webbed neck	common	common
Bone abnormalities	common	less common

Table 2. Skeletal Abnormalities in Turner's Syndrome

		Finby and Archibald ⁶⁾	Keats and Burns ⁷⁾	Kosowicz ¹¹⁾
Skeleton in general	Retarded skeletal maturation Diminished mineralization of bone	almost all 86.9% (>15 yrs)	common (>15 yrs) majority (>18 yrs)	— —
Skull	Small or enlarged sella turcica Premature synostosis of sutures Increased basal angle > 140° Enlarged paranasal sinuses Hypoplastic mandible Hyperterolism	12.1% not rare — frequent not rare —	common — common common not rare frequent	— — — — — —
Spine	Hypoplasia of C ₁ Epiphysitis (Osteochondrosis) Scoliosis or kyphosis Square lumbar vertebrae	45.4% 27.2% not prominent —	common common frequent common	— — — —
Pelvis and Hip	Late fusion of apophyses of iliac crest Male characteristic in the pelvis Irregular epiphyseal plate of femoral neck Protrusio acetabuli	— frequent — 9.0%	common common frequent —	— — — —
Thoracic cage	Maldevelopment of clavicles Abnormalities of contour of ribs Sternal anomalies	— — —	46.7% ²⁾ nearly three-quarters ²⁾ 18.1% ²⁾	— — —
Elbow, Wrist and Hand	Radial tilt of trochlea Wrist deformities Madelung's deformity and protruding ulna Carpal sign Metacarpal sign Fusion of carpal bones Distal phalangeal abnormalities Phalanges preponderance Drumstick distal phalanges Slender shafts Convex metaphyses Flattening of epiphyses Brachyphalangia and brachymetacarpia Coarse trabeculation Delayed epiphyseal fusion (> 15 yrs) Soft tissue changes and nail anomalies	— 45.8% — — 69.7% 6.0% 6.0% — — — — — — — — — — — —	common common — nearly half frequent — frequent frequent — — — — — — — — — —	— — 12% 55% 60% — — 57% 26% 33% 24% 12% 23% 62% ~80% 25%
Knee, Ankle and Feet	Deformities of medial tibial condyle Metatarsal and phalangeal deformities Syndactyly	69.7% 21.2% rare	common — —	67% ¹⁵⁾ — —

Table 3. Skeletal Abnormalities in Noonan's Syndrome

	Noonan ¹³⁾	Riggs ¹⁴⁾
Short stature	89.5%	—
Retarded bone age	—	36.3%
Osteoporosis	—	45.4%
Klippel-Feil deformity	—	9.0%
Scoliosis or kyphosis	15.7%	—
Dental malocclusion	—	45.4%
High arched palate	—	54.5%
Hyperthyroidism	100.0%	45.4%
Chest deformity	52.6%	63.6%
Radial tilt of the trochlea	—	36.3%
Metacarpal sign	—	0
Dislocation of the head of the radius	5.2%	—
Knee abnormalities	—	0
Multiple skeletal defect	5.2%	—

の報告に始まる。彼女らは肺動脈狭窄症の9例(男6名、女3名)が、短軀、両眼隔離、軽度の精神発達遅延、また時に眼瞼下垂、停留睾丸、骨髄系の異常を伴つていていることを報告した。1968年にNoonan¹³⁾は、本症候群の染色体が正常であることからTurner症候群¹⁶⁾と異なることを述べ、1969年Summitt¹⁵⁾によりNoonan症候群と名づけられ、遺伝学上の呼称が確立した。

Noonan症候群とTurner症候群とは、短軀で翼状頸を有している点で類似しているが詳細に観察するとかなりの相異点があげられる。Summitt¹⁵⁾、Riggs¹⁴⁾、Bakerら³⁾の報告をもとに、本症の臨床診断基準ならびにTurner症候群との比較をTable 1に要約した。しかし、歴史的にみても、染色体の検索によつてはじめて確定診断が可能となつたことを考えると、Noonan症候群とTurner症候群が外見的に酷似していることも事実である。したがつて、Noonan症候群の骨髄異常についても、Turner症候群のそれとの類似性を見出すのは困難ではない。Turner症候群の骨髄異常はFinby and Archibald⁶⁾およびKeats and Burns⁷⁾によれば、Table 2に示すとく広範囲に及び、骨端線閉鎖の遅延、骨粗鬆、副鼻腔拡大、第1

Table 4. Summary of Skeletal Abnormalities in Case 1 and 2

	Case 1	Case 2
Short Stature	yes	yes
Osteoporosis	yes	yes
Deformity of the sella turcica	no	yes
Increased basal angle > 140°	no	no
Dental malocclusion	yes	yes
Relative hypoplasia of the maxilla	yes	yes
Hyperthyroidism	yes	yes
Fusion of the vertebrae	yes	yes
Scoliosis or kyphosis	yes	yes
Square lumbar vertebrae	no	yes
Hypoplasia of the roof of the acetabulum	no	yes
Abnormalities of the femoral head and neck	no	yes
Thoracic cage deformity	yes	yes
Sternal anomaly	no	yes
Radial tilt of the trochlea	yes	yes
Fusion of the carpal bones	no	yes
Carpal sign	no	no
Metacarpal sign	no	yes
Phalangeal deformities of the hands	yes	yes
Phalanges preponderance	no	yes
Deformities of the medial tibial condyle	yes	no
Phalangeal deformities of the feet	yes	yes

頸椎の発育不全、外反肘、carpal sign(手根骨微候)、metacarpal sign(中手骨微候)、胫骨内側頸部の変形等が高頻度に観察されている。

一方Noonan症候群の骨髄変化(Table 3)は、Turner症候群に較べ少ないとは言え、骨年齢の遅延、骨粗鬆、頸椎変形、外反肘などがみられる。Riggs¹⁴⁾は胸郭変形が最も多くみられることを指摘しているが、Noonan¹³⁾の報告でも52.6%に観察されている。また顔面の変形はTurner症候群より高頻度に観察され、両眼隔離、咬合不全、高位口蓋などがその代表的な変化とされている。しかし、metacarpal sign、carpal sign、膝の変化は、Noonan¹³⁾、Riggs¹⁴⁾、Bakerら³⁾のシリーズには報告例はない。

著者らの症例にみられる骨髄異常は、Table 4

にみると広範囲に及び、非特異的なものから、Turner症候群に好発するものまで多彩である。2症例の年齢はそれぞれ28歳、25歳であり、成人型の Noonan 症候群では若年型よりも骨の異常は著明であると考えられる。骨粗鬆、不正咬合、相対的な上顎の発育不全、両眼隔離、椎体融合、脊柱側弯、胸郭変形、外反肘、手及び足骨の中節骨又は末節骨の異常が症例1、2に観察される。これに加え、症例1では脛骨内側顆部の骨突起が、症例2ではトルコ鞍の減少化、四角型腰椎々体、寛骨臼ならびに大腿骨々頭及び頸部の形成不全、胸骨の変形、borderline陽性の metacarpal sign 等が観察され、Turner 症候群とはエックス線写真上の鑑別診断を困難ならしめている。

脛骨内側顆部の肥大あるいは骨棘変化は、Turner 症候群では一般に対称的で、Kosowicz⁹⁾によると66.6%，Finby and Archibald⁶⁾によると69.7%に観察されている。著者らの症例では、左脛骨内側顆の変化のみで対称的ではない。carpal sign¹⁰⁾は、gonadal dysgenesis では51.4%¹⁰⁾に観察されているが、これは、正常例の5.4%¹⁰⁾に較べおよそ10倍の頻度である。著者らの症例では、carpal sign はいづれも陰性である。metacarpal sign¹¹⁾は、陽性及び borderline 陽性の症例を含めて、gonadal dysgenesis では60%¹¹⁾から69.7%⁶⁾にみられるが、正常例で13.3%¹⁰⁾にみられると報告されており、著者らの1例でも borderline 陽性（左侧）であった。一方第5指の中節骨変形または低形成による短縮は小池の報告例⁸⁾にもみられるが、著者らの症例では、中節骨は短縮し四角形を呈し、1例は対称性、他の1例は非対称性である。また症例1及び2の両者にみられる如く第4趾及び第5趾共に2つの節骨から構成されている例(two phalanged toe)は正常ではごく稀な所見であり、Ellis ら⁴⁾は0.8%であると報告している。症例2では更に、両第3趾の末節骨が関節面より内方に強く屈曲している。

しかし、先にも述べた様に、Noonan 症候群では胸郭変形と顔面骨の異常が高頻度にみられることが Turner 症候群との相異点としてあげられ

る。相対的な上顎発育不全による高位口蓋、咬合不全、篩骨蜂窓領域の骨の発育過剰による眼窓隔離、骨粗鬆と重量負荷による椎体、四肢骨の変化等が、本症のエックス線像を形成していることが考えられる。一つ一つの骨骼異常は多くの場合非特異的であり、またあまり重要な所見ではないこともあるが、これらの所見の組合せは Noonan 症候群の診断を示唆するエックス線像を形成しうると考えられるので、今後も十分注意深い観察が必要と思われる。

むすび

Noonan 症候群の2症例について、系統的に骨骼異常を分析した。成人型の Noonan 症候群では広範囲におよぶ骨骼異常が観察され、これらは非特異的なものから Turner 症候群に好発するものまで多彩で、エックス線写真上での本症と Turner 症候群の鑑別診断を困難ならしめている。しかし、顔面骨の異常と胸郭変形が Noonan 症候群に、より高頻度にみられ、これらの変化が本症のエックス線像を特徴づける可能性のあることを強調した。

文 献

- Archibald, R.M., Finby, N. and DeVito, F.: Endocrine Significance of Short Metacarpals. J. Clin. Endocr. and Metab. 19 (1959), 1312—1322.
- Astley, R.: Chromosomal abnormalities in childhood, with particular reference to Turner's syndrome and Mongolism. Brit. J. Radiol. 36 (1963), 2—10.
- Baker, D.H., Berdon, W.E., Morishima, A. and Conte, F.: Turner's Syndrome and Pseudo-Turner's Syndrome. Am. J. Roentgenol. 100 (1967), 40—47.
- Ellis, R., Short, J.G. and Knepley, D.W.: The Two-Phalanged Fifth Toe. JAMA 206 (1968), 2526.
- Ferguson, A.B. cited by George, K. and Ripstein, J. in A Comparative Study of the Two Popular Methods of Measuring Scoliotic Deformity of the Spine. J. Bone and Joint Surg. 43-A (1961), 809—818.
- Finby, N. and Archibald, R.M.: Skeletal Abnormalities Associated with Gonadal Dysgenesis. Am. J. Roentgenol. 89 (1963), 1222—1235.

- 7) Keats, T.E. and Burns, T.W.: The Radiographic Manifestations of Gonadal Dysgenesis. *Radiol. Clin. North America* 2 (1964), 297—313.
- 8) 小池宣之: Noonan 症候群 male Turner 症候群, 西岡清春, 人名のつく疾患・X線写真を中心として, 小西六写真工業株式会社(東京), (1972), 101—102.
- 9) Kosowicz, J.: Changes in the Medial Tibial Condyle—A Common Finding in Turner's Syndrome. *Acta Endocr.* 31 (1959), 321—323.
- 10) Kosowicz, J.: The Carpal Sign in Gonadal Dysgenesis. *J. Clin. Endocr. and Metab.* 22 (1962), 949—952.
- 11) Kosowicz, J.: The Roentgen Appearance of the Hand and Wrist in Gonadal Dysgenesis. *Am. J. Roentgenol.* 93 (1965), 354—361.
- 12) Noonan, J.A. and Ehmke, D.A.: Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J. Pediat.* 63 (1963), 468—470.
- 13) Noonan, J.A.: Hypertelorism with Turner phenotype. *Am. J. Dis. Child.* 116 (1968), 373—380.
- 14) Riggs, W.Jr.: Roentgen Findings in Noonan's Syndrome. *Radiology* 96 (1970), 393—395.
- 15) Summitt, R.L.: Turner's Syndrome and Noonan's syndrome. *J. Pediat.* 74 (1969), 155—156.
- 16) Turner, H.H.: Syndrome of infantilism, congenital webbed neck, cubitus valgus. *Endocrinology* 23 (1938), 566—574.